UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique infantile

FACULTÉ DE MÉDECINE
Professeur Pierre GAUTIER

Directeur de thèse: Dr R. MARTIN-DU PAN, Privat-docent de pédiatrie

---

La vaccination antityphique par voie buccale

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Vincent SHORT

de New York (Etats-Unis)

Thèse N° 2427

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1957

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552321_0020

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique infantile

FACULTÉ DE MÉDECINE
Professeur Pierre GAUTIER

Directeur de thèse : Dr R. MARTIN-DU PAN, Privat-docent de pédiatrie

La vaccination antityphique par voie buccale

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Vincent SHORT

de New York (Etats-Unis)

Thèse N° 2427



Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1957

A MES PARENTS

Pour la fièvre typhoïde comme pour les autres maladies infectieuses, il existe de nombreuses voies de vaccination, entre lesquelles il faut choisir:

Voie intra-veineuse (FRIEDBERGER, 1906)
Voie intra-lombaire
Voie muqueuse: nasale (PFENNINGER, 1921, SANARELLI, 1924)
intestinale
rectale
vaginale
Voie intra-cutanée recommandée par ALBORNOZ, PLATA, Mc TUFT, REICHTER, STAHL et WINKLER, PERREY, PAEZ, OLIVERA, LONZEIRO, NASCOMENTO et DUARTE da SILVA
Voie percutanée (WEBER, 1917)
Voie sous-cutanée
Voie orale.

Si nous avons choisi pour l'étudier en détail, la voie orale, c'est qu'à côté de la voie sous-cutanée, elle est la plus pratique, la moins coûteuse, mieux acceptée par les populations que la voie sous-cutanée qui provoque plus de troubles généraux lors de la vaccination, facile à réaliser, permettant des vaccinations en masses, ne provoquant pas de malaise nécessitant l'interruption du travail, et qu'elle est comme on le verra par la suite, aussi efficace, procurant même une immunité plus rapide que la voie sous-cutanée.

Passant en revue la littérature qui concerne cette voie de vaccination et qui débute avec le siècle, nous avons étudié la préparation du vaccin, la dose requise efficace, l'administration du vaccin, l'historique des expériences sur l'animal et l'homme, et en particulier le dosage des agglutinines sériques et le mécanisme de l'immunité, enfin les résultats sur la morbidité de ce mode de vaccination, éventuellement comparé à d'autres voies, lors de vaccinations en masse pratiquées au cours de diverses épidémies ou endémies.

Préparation du vaccin:

Les germes sont cultivés sur divers milieux:

bouillon (CLUVER,E (45).
eau peptonée (N.GUERNER (43), AIME GAUTIER (39).
Gelose (BESREDKA (12).
ou Agar (DOMINGO PEDRO (25).

La culture est éventuellement formolée avec une solution à 0,25%. Les germes sont tués par la chaleur: 1 heure à 58-70°,

puis centrifugiés, séchés, réduits en poudre.

Dosage:

La dose varie passablement selon les expérimentateurs et les instituts, allant de 6 millions (L.F.DESTOUCHES (47) à 200 milliards (GLYCHOW, KOTSCHWEWA et ALEXANDRINI, 1934 (27), en passant par 7 millions de germes paratyphus A et B (HOFFSTADT, R.E., THOMPSON, R.L., et MARTIN, K. (21), 12 millions 1/2 bacillles typhiques (L.F.DESTOUCHES (47), 10-20 millions (VACAREZZA, DALKE, MARTINEZ (28), 1 billion bacilles typhus (HOFFSTADT, R.E., THOMPSON, R.L., MARTIN, K. (21), 3 milliards par cm^3 (AIME GAUTIER (39), 5-20 milliards de germes paratyphus A et B (MARIANI (52).

Administration:

La dose est absorbée per os 3 jours de suite, le matin à jeun.

A.BESREDKA (12) (13) fit l'expérience que l'ingestion de virus paratyphique par le lapin n'est pas suivie d'immunité contre injection intra-veineuse d'épreuve d'i/20 de culture paratyphique sur gelose, bien que des agglutinines fussent apparus dans son sérum. L'immunité se produit par contre lorsque le lapin est ensibilisé par l'ingestion de bile de boeuf avant de recevoir les germes paratyphiques. Que se passe-t-il dans ce cas ? La bile, selon Besredka, perméabilise l'intestin aux bacilles, établissant une liaison entre les microbes ingérés et les cellules sensibles réceptrices de la paroi intestinale, (probablement les globules blancs des follicules clos) en décapant l'épithélium intestinal, et permet ainsi l'établissement de l'immunité locale intestinale et le passage de bacilles dans le sang où ils suscitent des anticorps.

Si la bile n'est pas nécessaire à vacciner per os contre les bacilles de Shiga, ce serait que ceux-ci attaquent eux-mêmes la muqueuse intestinale, la rendant perméable.

Il en va de même lors d'ingestion de virus tués par la chaleur.

C'est pourquoi, l'ingestion du vaccin de virus tués est précédée dans la pratique de l'ingestion 1/2 heure avant, de pilule de bile de boeuf qui doit préparer la muqueuse intestinale à recevoir et à laisser pénétrer les bacilles jusqu'au contact des follicules clos où ils susciteront la réaction d'immunité locale.

L'EXPERIMENTATION SUR L'ANIMAL et L'HOMME

Sans parler de la "mithridatisation", procédé par lequel le célèbre roi du Pont "s'immunisait" contre les poisons, déjà plus d'un siècle avant J.C., en les absorbant à doses croissantes, c'est PASTEUR, en 1880, qui suggéra le premier la possibilité d'une vaccination per os, lors d'un travail sur le choléra des poulets (1).

EHRLICH, en 1891, (2), immunisa des souris contre les poisons végétaux, tels que la rutine et l'abrine, par voie digestive et constata la transmission héréditaire de cette immunité.

SABOLOTNY (3), en 1894, immunisa par voie orale au moyen de cultures de choléra tuées par la chaleur.

WRIGHT, el 1904, (4), expérimenta la vaccination par voie perorale d'animaux, au moyen de bacilles du typhus tués par la chaleur et put constater un pouvoir bactéricide augmenté.

En 1905, GABRITSCHEWSKI (5), observa de hauts taux d'agglutinines chez des cobayes vaccinés au moyen de bacilles typhiques tués par la chaleur et introduits au moyen d'une sonde gastrique.

En 1906, LOEFFLER (6) prouva qu'on peut immuniser des souris contre le typhus murin, par voie perorale. Ce ne fut pas d'emblée un succès, la moitié des animaux mourut d'intoxication vraisemblablement, car on ne trouva pas de bacilles dans les organes, mais quelques animaux survécurent un certain temps et jusqu'à 18 jours. Vu l'absence d'agglutinines spécifiques dans le sérum des animaux vaccinés, l'auteur conclut à une immunité d'organe. Mais l'absence d'agglutinines dans le sérum n'est pas forcément le signe de l'absence d'anticorps, car on observe fréquemment une réaction de Pfeiffer + sans agglutinines.

WOLF, K. (7), en 1908, qui vaccina des souris contre le paratyphus B per os, avec succès, prolongeant leur survie de 21 jours et plus, tandis que les souris témoins mouraient après moins de 12 jours ne trouva pas non plus d'agglutinines ou seulement un soupçon (1/20).

Mais d'autres auteurs en trouvèrent, les conditions variant beaucoup selon les animaux et les auteurs et en outre selon une multitude de facteurs tels que sensibilisation de la muqueuse intestinale par divers facteurs et les ferments gastriques ou intestinaux.

En 1909, MAC CLINTOCK et KING constatèrent que les sucs digestifs rendent les toxines et les antitoxines inactives. Cette action disparaît avec du bicarbonate de soude, de l'opium, du salol

dissous dans du chloroforme administrés auparavant. BESREDKA en 1918-1919 (8 et 9) sensibilisera la muqueuse intestinale par la bile, la rendant perméable au passage de l'antigène, WASSERMANN et NEUBERG obtiennent le même effet par l'administration de benzoate de soude et DIETRICH par une série d'autres moyens. (Auteurs cités par E.FRANKEL, (10).

En 1907, au Japon, HIDA et TOYODA (11), trouvent que, tandis que le cobaye n'est pas immunisé par l'ingestion d'une culture tuée à 60° de bacilles de la dysenterie, du choléra et du typhus, ils l'immunisent très bien par un filtrat de ces mêmes bacilles dans une solution de pepsine ou de trypsine administrée par voie intra-péritonéale ou sous-cutanée.

Si les bacilles sont donnés au cobaye per os en capsules, le sérum exerce une action agglutinante et bactériolytique après 8-14 jours.

En 1918, A.BESREDKA,(12), vaccine contre la dysenterie des lapins en leur donnant per os 1/4 de culture en boîte de Roux de bacilles Shiga tués par chauffage à 60° pendant une heure et constate que leur sérum a acquis un pouvoir agglutinant vis à vis des bacilles de Shiga qui de 1/25 avant, atteint 1/100 le 11ème jour et 1/400 le 18ème jour après la vaccination. L'auteur attribue cependant l'immunité à un phénomène local, intestinal. L'année suivante, (13), il vaccine des lapins contre le paratyphus en leur administrant, après sensibilisation préalable par la bile, 1/7 de culture sur gelose en boîte de Roux de bacilles paratyphiques vivants qui fait apparaître dans leur sérum, du 5ème au 15ème jour des agglutinines spécifiques aux dilutions de 1/600 et 1/800 pour atteindre le 25ème jour le taux maximum à une dilution de 1/20.000 et s'abaisser ensuite en conservant deux mois au moins un taux d'agglutinines à une dilution de 1/100. Le sérum de ces lapins vaccinés acquiert également un pouvoir préventif qui immunise des souris à qui on l'injecte par voie sous-cutanée, contre 6 à 10 doses mortelles (1/4-1/2 cm inoculé le lendemain dans le péritoine). Injecté à la dose de 3 cc. au lapin, le sérum le protège contre une dose mortelle (3/20 culture sur gelose) injectée par voie intra-veineuse. La recherche des anticorps après une nouvelle inoculation de bacilles après deux mois, décèle un pouvoir agglutinant de 1:200-1:400, mais le pouvoir préventif n'existe plus. Le lapin dépouillé de ses anticorps reste cependant immunisé contre l'inoculation d'une dose mortelle par voie intra-veineuse. L'auteur conclut que la présence d'anticorps dans le sérum du lapin vacciné au début, n'est pas l'expression de l'immunité mais un simple phénomène concommitant qui révèle la pénétration d'endotoxines à travers la paroi intestinale dans le sang où elles

suscitent des anticorps. L'autre partie des virus reste dans l'intestin où elle parvient en contact des follicules clos mis à nus par la bile et y provoque l'immunité locale intestinale. Un nouvel apport de virus par ingestion ne traverse plus la paroi devenue imperméable au virus et les anciens anticorps se sont en partie déjà éliminés du sang, mais cette nouvelle ingestion de virus renforce la résistance locale. Il n'y a pas parallélisme entre l'immunité et les anticorps ou agglutinines dans le sérum: Le lapin ayant ingéré des virus sans bile présente des agglutinines dans son sérum à la dilution élevée de 1:20.000, mais n'est pas immunisé pour cela et succombe à l'inoculation intra-veineuse d'une dose mortelle. De même l'homme ayant eu la fièvre typhoïde garde l'immunité sa vie durant, tandis que son sang perd progressivement ses anticorps. L'ingestion de virus tués par la chaleur qui confère aussi l'immunité, ne s'accompagne pas de la production d'anticorps. L'immunité ne serait donc pas liée à la présence d'anticorps dans le sang comme on l'a cru longtemps, et si les anticorps participent à l'établissement de l'immunité lors de la vaccination per os, ce ne sont en tout cas pas ceux qui siègent dans le sang qui peuvent aussi bien ne pas exister, mais peut-être plutôt ceux qui résident dans l'intestin.

En 1920, BESREDKA (13) constate que lors d'inoculation de bacilles de Shiga dans la veine marginale de l'oreille à dose mortelle, les lésions constatées à l'autopsie sont exclusivement intestinales, vésicule et duodénum, de même si l'infection se fait par voie sous-cutanée. Lors de la vaccination du lapin par ce moyen, le sérum ne renferme que peu d'anticorps qui disparaissent lors d'une deuxième ingestion de virus alors que l'immunité augmente. Il s'agit donc d'une immunité intestinale. La voie directe, orale, serait préférable, évitant la perte de microbes ailleurs que dans le tube digestif.

Depuis, de nombreuses expériences qui ont mis en évidence la présence immédiate d'anticorps dans le sérum après la vaccination par voie orale ont fait admettre, en plus de l'immunité locale intestinale, une immunité générale de tout l'organisme et avant tout du système réticulo-endothélial.(voir entre autres, ci-après, les expériences de GLYCHOW et coll. et d'OTTOLENGHI et BROTZEN).

PITRANTONI (14) en 1924, observa chez des cobayes vaccinés par la méthode de Besredka, l'apparition d'agglutinines dans la muqueuse intestinale.

RUCHER et KUROKOWA (15), en 1926, réussirent à vacciner per os des souris et des cobayes contre le typhus murin et le paratyphus B.

A.KUROKOWA, en 1926 (16), fit de nombreuses expériences de vaccination par voie orale et percutanées de souris contre la fièvre typhoïde au moyen de 10 cc. de bouillon de culture tué par la chaleur + une solution de benzoate de soude à 60% avec des résultats variant selon les doses plus que selon la voie de vaccination et permettant soit de prolonger sensiblement la vie des animaux inoculés une semaine après, soit leur survie, tandis que les animaux témoins souraient dans un court laps de temps. Ils utilisèrent également avec d'excellents résultats des cultures avec du bactériophage tuées par la chaleur. La vaccination de cobayes contre le paratyphus B avec bactériophage ne conféra aux animaux qu'une protection leur permettant une survie plus longue, mais pas définitive.

BURKE, LA VERNE BARNES, en 1926, (17) vaccinèrent des cobayes per os avec production d'agglutinines spécifiques, mais à un taux moins élevé que lors de vaccination par voie sous-cutanée.

KLUCHIN et WIGODTSCHIKOFF, (18) remplacèrent la sensibilisation par la bile lors de la vaccination per os, qu'ils estiment difficile à doser et provoquant des complications locales, par une sensibilisation par une vaccination préalable per os par des germes tués de Shiga et de dysenterie à la dose minima de 80 millions par ingestions répétées et vaccinèrent ensuite ces cobayes par des germes tués de choléra et de fièvre typhoïde avec de bons résultats. Cette sensibilisation a en outre l'avantage de vacciner aussi contre la dysenterie.

KOSMODEMIANSKY, el 1928 (19) vaccina des pigeons contre la paratyphoïde B au moyen de bacilles de paratyphoïde B tués par la chaleur administrés per os. L'immunité apparut vers le 6ème jour après une dose unique. Le sérum des pigeons vaccinés ne renfermait ni agglutinines, ni bactériolysines. Injecté à des souris, il ne les préserva pas de l'infection, étant donc dépourvu de tout pouvoir préventif.

ZOBOLI (20), de Turin, par la vaccination per os contre la typhoïde et la paratyphoïde, ne trouva que peu ou pas d'agglutinines dans le sérum, ne dépassant pas 1:50 et peu de bactériolysines également: 1:100, 1:200, 1:500. Ces taux ne varièrent pas 10 jours et 2 mois après la vaccination. La réaction sérologique fut plus forte après vaccination par voie sous-cutanée.

HOFFSTADT, THOMPSON et MARTIN (21) constatèrent dans 88,5% des 93 étudiants de 19 à 40 ans qui se firent vacciner contre la typhoïde et la paratyphoïde per os, une augmentation du taux d'agglutinines du sérum atteignant 600 pour la typhoïde et 100 pour la paratyphoïde. Les agglutinines n'apparurent qu'après 3-4 semaines et disparu-

rent après un laps de temps divers, parfois conservées après 9 mois encore. 88% réagirent positivement pour les précipitines et la formation de complément; l'élévation et la disparition furent parallèles à celles des agglutinines.

PIJPER et DAN (22), en 1930, constatèrent la formation chez l'homme d'agglutinines après vaccination contre la typhoïde par la méthode de Besredka. Le titre le plus élevé fut atteint après 3 semaines. Il en restait des traces après 20 semaines.

OTTOLENGHI et BROTZEN (23) administrèrent avec un égal succès à des cobayes des vaccins contre la typhoïde et la paratyphoïde B par voie nasale, orale ou sous-cutanée, à la dose de 33 milliards de germes en 3 jours. Mais les doses nécessaires à la vaccination sous-cutanée sont beaucoup plus faibles que per os (1-2 milliards, tandis qu'on ne peut guère réduire la dose per os au dessous de 50 milliards. Chez les cobayes vaccinés per os, l'immunité apparut soit immédiatement, soit après 7 jours, pour atteindre son maximum tardivement, après 3 mois. C'est le 14ème jour que les anticorps apparurent en grande quantité, ainsi que la résistance à l'infection. Les cobayes vaccinés des jours différents et infectés, survécurent tous lorsque 8 jours s'étaient écoulés depuis la vaccination, quelques-uns survécurent, qui furent infectés 7 jours après la vaccination; par contre, tous ceux qui furent infectés 3-4 jours après la vaccination moururent. La vaccination par voie sous-cutanée procure l'immunité immédiatement. Elle serait, de ce fait, plus indiquée en cas d'urgence, lors d'épidémie.

Les auteurs constatèrent en outre le pouvoir d'agglutination chez presque tous les animaux vaccinés per os. Le taux de celui-ci variait de 1:10-1:100. atteignant exceptionnellement 1:250. Par voie nasale, le pouvoir d'agglutination était toujours très élevé, atteignant jusqu'à 1:3000; il était parfois plus élevé encore par vaccination sous-cutanée. Quelle que soit la voie d'administration du vaccin, le pouvoir d'agglutination est déjà très abaissé la 4ème semaine après la vaccination.

La vaccination éleva aussi le pouvoir bactéricide du sang défibriné 3-4 heures après une saignée, auquel on ajoute une émulsion filtrée de bactéries. Celui-ci s'éleva plus lors de la vaccination par voie nasale ou sous-cutanée que par voie orale. Cette élévation se produit 14-21 jours après la vaccination.

Chez l'homme, (44 sujets furent vaccinés par voie orale, nasale et sous-cutanée et 7 témoins), le pouvoir d'agglutination atteignit 1:50-1:500, la valeur maxima se produisant entre le 1er et

le 20ème jour après la vaccination. Ces faits sont une preuve que même par voie orale, la vaccination confère une immunité générale dont témoigne une forte réaction de tout l'organisme et non seulement une immunité d'organe locale.

TUFT, YAGLE et ROGERS, (24), en 1932, qui comparèrent les diverses voies d'introduction du vaccin constatèrent les meilleurs résultats et les plus durables (agglutinines et anticorps) par le vaccin intradermique. Les auteurs invoquent une excitation locale à la formation d'anticorps par les cellules réticulo-endothéliales qui sont très nombreuses dans la peau et le tissu sous-cutané. La voie orale leur donna des résultats négatifs pour la formation des anticorps, quelle que fût la souche employée comme antigène. Du point de vue thérapeutique la voie intradermique semble en outre exiger de moindres quantités de vaccin.

DOMINGO PEDRO (25) constata en 1932, lors de vaccination antityphique de lapins par voie orale, l'apparition d'anticorps appartenant au groupe des agglutinines dès le premier ou le troisième jour après la vaccination ou seulement le 5ème jour, le taux allant de 1:80 à 1:1280. Les taux les plus élevés furent observés autour du 30ème jour.

KOROBKOVA, SERISORINA et BAJUROVA (26), en 1932, lors de vaccination per os contre la typhoïde observèrent que le taux des agglutinines augmente le 8ème jour après la vaccination, pour atteindre son maximum en 3-5 semaines. Les agglutinines existent encore en quantité considérable après 2 mois chez quelques vaccinés, mais, chez la plupart, elles sont alors en voie de disparition.

GLYCHOW, KOTSCHNEWA et ALEXANDRINI (27), en 1933, trouvèrent régulièrement les agglutinines chez les cobayes ayant reçu du sang de chiens vaccinés per os, à des taux de 1:800. Le taux des agglutinines commença à baisser après un mois et demi. C'est la preuve d'une immunité non seulement locale mais aussi générale lors de la vaccination per os. Le foie jouerait un rôle important comme en témoigne la plus grande quantité d'agglutinines trouvée chez les cobayes ayant reçu du sang prélevé dans les veines hépatiques que chez les cobayes ayant reçu du sang provenant d'autres vaisseaux.

VICAREZZA, DALKE, MARTINEZ et VICAREZZA (28), en 1934, vaccinèrent 2 groupes de personnes, le premier pour la première fois, le second 1 an après une vaccination par voie parentérale antérieure. Les agglutinines sériques furent trouvées dans le premier groupe, chez 36,8% contre le B. d'Eberth, 35,4% contre le paratyphus A et 21% contre le paratyphus B; dans le second groupe, dans 94,7% contre le B. d'Eberth, 64,2% contre le paratyphus A et 62,6% contre le paratyphus B.

DOWNS et GLENN C. BOND (29) comparèrent, en 1937, les agglutinines présentes dans les sérums d'étudiants vaccinés, les uns par voie orale, les autres par voie sous-cutanée, contre le B. d'Eberth et les paratyphoïdes A et B. Dans les deux séries, se trouvaient des étudiants qui n'avaient jamais été vaccinés auparavant et d'autres qui l'avaient déjà été 40 mois avant. Les sérums furent testés par un mélange en dilutions progressives d'antigène H et d'antigène O, en quantités égales.

Dans une première série d'étudiants comprenant 78 sujets, 26 furent vaccinés par voie sous-cutanée, dont 2 possédaient auparavant des agglutinines H au taux de 1:10. 52 étudiants furent vaccinés par voie orale, dont 25 pour la première fois (2 possédant des agglutinines H auparavant et 23 aucune, qui restèrent négatifs), 27 d'entre eux avaient déjà été vaccinés 40 mois avant; 19 d'entre eux possédaient des agglutinines H et 3 des agglutinines O, la majorité à des taux de 1:10 ou 1:40, le plus élevé étant de 1:160. Cette vaccination ne provoqua pas une forte augmentation d'agglutinines.

Une deuxième série d'étudiants au nombre de 69, dont 35 avaient été vaccinés par voie sous-cutanée 10 ans avant. De ces derniers, 28 ne présentaient pas d'agglutinines O, 7 la présentaient à un taux de 1:40; 15 ne présentaient pas d'agglutinines H, 16 la présentaient à des taux de 1:40. L'un d'eux développa des agglutinines à un taux de 1:160 et 3 à des taux de 1:1280. Des 20 qui avaient l'agglutinines H avant la vaccination, chez 6 elle n'augmenta pas, chez 7 elle augmenta légèrement et chez 7 elle diminua. Des 35 sujets jamais immunisés auparavant, 30 restèrent sans agglutinine O, chez 4 d'entre eux, elle atteignit un taux de 1:20. Des 32 sans agglutinine H, 1 en présenta à un taux de 1:5, 1 à un taux de 1:160.

Après 4-5 semaines, 26 étaient sans agglutinine O; 8 en avaient entre 1-20; 19 étaient sans agglutinine H; 12 entre 1 et 20. Des 30 sans agglutinine O avant la vaccination, 6 développèrent des agglutinines O. Des 28 qui n'avaient avant la vaccination ni agglutinines O, ni agglutinines H, 17 ne développèrent pas d'agglutinines, 3 développèrent l'agglutinine H et l'agglutinine O; 7 développèrent l'agglutinineH seulement et 1 développa seulement l'agglutinine O.

24% des 121 cas vaccinés oralement développèrent l'agglutinine H (rarement plus que 1:80), tandis que toutes les personnes vaccinées par voie sous-cutanée développent cette agglutinine H, la majorité à 1:320 ou 1:640.

Après la maladie, l'immunité persiste après la dispa-

rition des agglutinines. L'abondante littérature sur les bons effets de la vaccination per os et la rareté des agglutinines fait justement mettre en doute la valeur de celles-ci dans la procuration de l'immunité.

MOOR et BROWN (30) comparèrent la quantité d'agglutinines dans le sérum après vaccination par voie sous-cutanée et par voie orale.

La vaccination orale provoque une aussi grande quantité d'agglutinines que la voie sous-cutanée, et en moins de temps. Les taux atteints furent de 1:604 pour la voie per os et 1:496 pour la voie sous-cutanée, la première voie atteignant ce taux 2 semaines plus tôt que la seconde.

GUARNACCI (31) qui dosèrent les agglutinines H, O, et Vi envers les bacilles de la typhoïde et des paratyphoïdes A et B, chez 227 personnes, trouvèrent 155 sérums négatifs et dans 72 sérums, surtout des agglutinines du type H contre la typhoïde H, plus rarement contre l'antigène O, jamais d'agglutinines contre Vi. Les agglutinines étaient toujours à des taux bas de 1:80 à 1:160.

CRIMM et SHORT (32) comparèrent les agglutinines de vaccinés par voie sous-cutanée et orale chez 200 personnes dont la moitié furent vaccinées par une voie, l'autre par l'autre.

Les agglutinines furent titrées lors de vaccination sous-cutanée 5 et 8 semaines après la fin des injections, par voie orale, 60 heures, 5 semaines et 6 mois après la vaccination.

On procéda à des titrages quotidiens chez quelques sujets, pour déterminer le début de la phase négative, l'augmentation et les fluctuations des agglutinines.

La phase négative est au second jour après la vaccination pour les agglutinines H et O, qui atteignent l'une et l'autre leur maximum le 3-4ème jour et diminuent alors jusqu'au 15-20ème jour pour augmenter à nouveau un peu ensuite.

Contrairement à l'observation de E.W.DENNIS et D.A. BERTERIAN (33) les agglutinines H sont plus abondantes que les agglutinines O. Celles du typhus apparurent plus tardivement que celles de la paratyphoïde A et B.

A la 60ème heure,	les agglutinines typhiques O sont	à 1:20-1:80
	les agglutinines typhiques H	à 1:80
	les agglutinines para A	à 1:80 (45%)
	les agglutinines para B	à 1:80 (60%)

A la 5ème semaine, les agglutinines typhiques O, 20% 1:20-1:600
les agglutinines typhiques H 1:600
les agglutinines para A et B 1:640

Pour la paratyphoïde, 20% plus de cas ont des agglutinines à de hautes dilutions lors de vaccination par voie sous-cutanée que lors de vaccination par voie orale. 6 mois après la vaccination per os, les agglutinines O sont présentes dans 61% des cas; les agglutinines H dans 90% des cas; les agglutinines paratyphiques A et B dans 92% des cas.
20% des vaccinés par voie sous-cutanée restèrent sans agglutinines, ce qui ne se produisit que dans 8% des vaccinés per os, tandis que LACY et COHEN trouvèrent une absence d'agglutinines dans 25% des cas vaccinés par voie sous-cutanée, et dans 93,4% des cas vaccinés per os. Peut-être s'agit-il d'une différence due à d'autres antigènes employés dans les deux cas.

SAGESSE (34), en 1940 constata très peu de différence entre la voie sous-cutanée et la voie orale pour les agglutinines: le pouvoir protecteur des sérums était plus élevé lors de vaccination sous-cutanée, celui des personnes vaccinées per os étant dépourvu de pouvoir protecteur.

CITERNI (35) qui rechercha les agglutinines H et O contre les bacilles typhiques et paratyphiques A et B, dans les sérums de 302 personnes vaccinées per os, n'en trouva que dans 19 sérums, soit dans 6,29% des cas, surtout H, rarement O, et à des taux toujours très faibles: 1:20 et 1:60.

MOOR et BROWN WALLACE (36), en 1941, ne trouvèrent chez un homme de 25 ans vacciné trois jours de suite par des germes typhiques tués par la chaleur, qu'une légère hausse du taux des agglutinines 2 et 6 semaines après: celles-ci étant à 1:20 avant la vaccination, et à 1:160 et 1:320 après. Son sérum présentait également un léger pouvoir de protection pour la souris.

L'EXPERIENCE CLINIQUE DE LA VACCINATION PER OS

BESREDKA (37) faisait remarquer, en 1927 que les résultats cliniques de la vaccination orale sont favorables et plus concluants que les expériences de laboratoire; en particulier le dosage des agglutinines n'est pas le témoin fidèle et indispensable d'une immunité réelle qui peut exister sans la présence d'agglutinines dans le sérum, comme nous l'avons vu à plusieurs reprises, dans le chapitre précédent.

Nombreuses sont les expériences de la vaccination par voie orale, contre la typhoïde, en période d'épidémie, dans divers pays depuis 1918. Nous relaterons les principales; sous forme d'un tableau où figurent outre l'auteur de la communication, la date de celle-ci, le lieu de l'expérience, le nombre des cas vaccinés, la voie de la vaccination, le nombre des cas de typhoïde chez les vaccinés et les témoins et la morbidité respective, permettant de juger des résultats.

Réf.	Date	Auteurs	Lieu	Non-vaccinés	Vaccinés ss-cut.	Vaccinés per os	Cas	Morbidité en %
(38)	1922	L.VAILLANT	Pas de Calais	591			50	7,7%
						1236	28	0,17%
					173		4	2,3%
(39)	1924	A.GAUTIER	Grèce					
			Kakossalessis	1500		1043	200	arrêt épidémie
			Vassilikos			1800	42	" "
			Filla			700	34	" "
(40)	1925	K.J.KABELIK	Tchécoslovaquie	2000				" "
(41)	1925	J.CANTACUZENE V.PANAITESEN	Roumanie	5575			90	1,8%
					8673			0,035%
En note:						2286		0,26%
(42)	1927	P.ALISSOF	Smolensk	vaccination typhiques (per os) 23 (46%): chute t° en 7-9j. disparition céphalées amélioration pouls, langue, rate 19 (38%): T° normale le 18ème j. disparition plus lente phénomènes toxiques 8 (16%): sans effet curatif durée t° moyenne vaccinés: 16 j. durée t° des témoins: 30 j. mortalité: 4% (témoins: 15,2%).			50	
(43)	1927	N.GUERNER	Brésil			63.000		0.01%
					?			0,17%
(44)	1928	A.L.GARBAT		73.494			993	1,35%
(45)	1929	E.CLUVER	Union Sud Afric.	7.000.000			5.000/an	1,4%
				3.500				2,3%
					vaccination per os;			0,47%
			dans 3 villes:	avant vaccination: 265 cas après vaccination: 16 "				
			Pretoria	avant vaccination: 97; 120; 48 " 3 années de suite) après vaccination 0; 3; 13 "				
(46)	1929	KANDIBA						
		Soloveff	Dnieprostroi	12.960			13	1 % [1]
		TRIODINE		vaccination cours maladie plus		10.000	116	11,6%
(47)	1929	L.F.DESTOUCHES	Milan			94.662		0,025%
					non vaccinés:			0.087%
(23)	1930	D.OTTOLENGHI G. BROTZEN		non vaccinés:		année 1924		1,3%
						1925		0,5%
						1926		1,6%
					vaccinés	1924		0 %
						1925		0,1%
						1926		1,6%
(48)	1930	L.DLUGAE				996	0	0 %
				774			10	12,9%

1. La durée de la maladie fut raccourcie: 30 jours, celle des témoins étant de 90 jours.

Réf.	Date	Auteurs	Lieu	Non-vaccinés	Vaccinés ss-cut.	Vaccinés per os	Cas	Morbidité en %
(49)	1931	K.KUMAJAI	Osaka en 1921-28	1489			41	2,7%
						352	2	0,57%
			En outre la mortalité pour les non-vaccinés;					27%
							vaccinés	0%
				en 1931:		1632	2	0,01%
(50)	1932	Z.INONYE	Sapporo	6070			7	11,49%
					5095		4	7,88%
						4980	1	2,01%
				dans les écoles		800	0	0 %
			Bibai	4000			1	
						3000	0	
(51)	1932	T.TOYODA Y.Futaki	Mandchourie	2092				5,74%
						3973		0.76%
			En outre, dans l'armée japonaise, une statistique portant sur 8 ans avant et 15 ans après la vaccination révèle une morbidité 6,3 fois moindre après vaccination per os.					
(52)	1933	MARIANI M.	Suzzara	population			209	
						1203	0	
(53)	1934	ABBE	Japon	"			40	
						32130	1	
(54)	1936	TRON GIORGIO	Milan	67026			392	0,58%
			(1927-30)			163076	279	0,17%
			Si on élimine 167 cas insuffisamment vaccinés					0,1%
(55)	1936	E.CALISTI	Epidémie de 23 cas survenue dans un institut d'enfants tous vaccinés per os, mais l'évolution en fut très bénigne et la guérison rapide.					
(56)	1937	G.NAKAIDSE	Morbidité 8 fois moindre chez 52.000 vaccinés per os que chez les non-vaccinés.					
(57)	1952	H.RAETTIG	Mecklenburg en 1947		Non-vaccinés			19,2%
					vaccinés sous-cutané			18,8%
					vaccinés per os			10 %

On peut constater que la vaccination par voie orale abaisse très généralement le pourcentage de la morbidité de 2 à 17 fois, le plus communément 4 à 8 fois, en moyenne 6 fois. Il est des cas où la morbidité, abondante avant la vaccination a complètement cessé dès que la population fut vaccinée per os. On observa aussi parfois des épidémies où les résultats obtenus par la vaccination par voie orale furent sensiblement supérieurs à ceux qu'on obtint par voie sous-cutanée, soit 1,4-2- et 4 fois supérieurs dans les épidémies où la comparaison de ces deux voies fut faite sur des grands nombres. La vaccination arrêta des épidémies.

Paradoxalement, quelques auteurs constatèrent aussi des épidémies où le groupe des vaccinés fut plus fréquemment atteint par la maladie que celui de ceux qui n'avaient pas été vaccinés. Cela reste pourtant tout à fait l'exception. (KANDIBA, SOLOVEFF, TRIODINE) (46).

On remarqua par contre également que lors de vaccination de cas de typhoïde ou lors de typhoïdes frappant des sujets vaccinés, la maladie fut d'évolution plus brève et plus bénigne. (KANDIBA, SOLOVEFF, TRIODINE), (46); ALISSOF et MOROZKINE (42), RAETTIG (57).

Exceptionnellement, la voie sous-cutanée obtint de meilleurs résultats que la voie orale. (L. VAILLANT), (38).

CONCLUSION

Nous avons étudié dans ce travail la vaccination antityphique par voie orale qui date du début de ce siècle.

Les germes tués par la chaleur (1 heure à 60-70°) sont administrés à la dose de quelques millions à 100 milliards (celle de 50 milliards étant communément utilisée), trois jours de suite, le matin à jeun, la première dose étant précédée, selon la méthode de BESREDKA, d'une pilule de bile de boeuf qui, en décapant la muqueuse intestinale permet le contact des germes avec les follicules clos de celle-ci grâce auquel se produit l'immunité locale.

La vaccination par voie orale s'accompagne parfois, mais non constamment, de l'apparition dans le sérum, d'agglutinines envers les germes employés. Celles-ci apparaissent après un nombre variable de jours et atteignent leur taux maximum après quelques semaines ou mois, pour diminuer ensuite et disparaître. Mais l'inconstance de leur présence dans le sérum des sujets vaccinés et leur présence éventuelle en l'absence d'immunité, firent conclure à BESREDKA que celles-ci ne sont pas les témoins obligés de celle-là, mais seulement l'indice de la pénétration de bacilles dans le sang où ils suscitent des anticorps. C'est donc plutôt à une immunité locale intestinale que BESREDKA attribuait la protection contre l'inoculation de doses mortelles de bacilles par quelle voie que ce fût. On admet toutefois, depuis, l'existence, à côté de cette dernière, d'une immunité générale dont témoignent les réactions de tout l'organisme (et peut-être surtout du système réticulo-endothélial) telles que les bactériolysines, le pouvoir bactéricide et le pouvoir protecteur que le sérum d'un sujet vacciné confère à un autre individu lorsqu'il lui est injecté.

Si les renseignements fournis par le laboratoire sont parfois contradictoires et peu concluants, les très nombreuses expériences cliniques et épidémiologiques sont nettement et presque unanimement en faveur de l'efficacité de la vaccination par voie orale contre la fièvre typhoïde.

A une exception près, elle abaisse toujours la morbidité, lorsqu'elle est pratiquée en masse, lors d'épidémies diverses, 6 fois en moyenne, mais réussissant aussi souvent à couper radicalement une épidémie. Comparés aux résultats obtenus par la vaccination par voie sous-cutanée, ceux de la vaccination per os leur sont sensiblement supérieurs. Même lorsqu'elle n'empêche pas la typhoïde, ou lorsqu'elle est pratiquée après le début de la maladie, la vaccination par voie

orale en abrège l'évolution et en atténue les symptômes.

Si l'on considère que ce n'est qu'exceptionnellement que la voie sous-cutanée se montre plus efficace, que par contre, la voie orale est moins coûteuse, plus facile à réaliser et plus facilement acceptée, parce que plus supportable et qu'elle n'oblige pas à interrompre le travail, qu'elle est généralement aussi efficace, elle semble recommandable dans tous les cas où il est souhaitable de vacciner des individus (des enfants en particulier) ou des populations contre la fièvre typhoïde et paratyphoïde.

BIBLIOGRAPHIE

1. PASTEUR: cité par CALMETTE, A.: Ann. de l'Inst. Pasteur 37: 900, 1923.

2. EHRLICH, P.: Experimentelle Untersuchungen über Immunität. Dtsch. med. Wschr. 1891, 976 et 1218.

3. SABOLOTNY, D.: Infektions - und Immunisierungsversuche am Ziesel gegen den Choleravibrio. Zbl. f. Bakt. I. Orig. 15: 150 (1894).

4. WRIGHT, A.E.: A short treatise on antityphoid inoculation. Westminster 1904.

5. GABRITSCHEWSKI: Uber die Frage der Vaccination (Immunisation) der Tiere und des Menschen durch den Digestionstraktus gegen Cholera Abdominaltyphus und Dysenterie. Zbl. f. Bakt. I. Ref. 36: 24 (1905).

6. LOEFFLER, F.: Uber Immunisierung per os. v. Leuthold-Gedenkschrift I, 247 (1906). Zbl. f. Bakt. I. Ref. 41: 163 (1908).

7. WOLF, K.: Immunisierung per os. Münch. med. Wschr. 1908, 270.

8. BESREDKA, M.A.: De la vaccination contre la dysenterie par la voie buccale. Comptes rendus Acad. des Sciences, Paris, 1918, 167: 242.

9. BESREDKA, M.A.: De la vaccination contre les états typhoïdes par la voie buccale. Annales de L'Institut Pasteur, 1919, 33: 882-903.

10. FRANKEL, E.: Uber den gegenwärtigen Stand der peroralem Immunisierungsmethoden. Mediz. Klinik 1927, 23:157.

11. HIDA, O. et TOYODA, H.: Saikingaku-Zassi 1907, No 138.- Cbl. f. Bakt. I. Ref. 1909, XLII: 418.

12. BESREDKA, M.A.: voir 8.

13. BESREDKA, M.A.: voir 9.

14. PITRANTONI: Igiene Moderna 1934, p. 219.

15. RUTER et KURUKOWA: Deutsche Med. Wchenschr. 1906, 23; Klin. Wchn. schr. 1926, 17; Ztschr. f. Immunitätsforschung Bd 46: 464 (1926).

16. KURUKOWA, A.: Untersuchungen über perorale und perkutane Immunisierung. Ztschr. f. Immunitätsforschung u. exper. Therapie 1926, 46: 464-503.

17. BURKE, V., LA VERNE BARNES: Typhoid vaccination by mouth. J. of inf. Dis. 1926, 39: 67.- Cbl. f. Bakt. I. Refer. ...

18. KLUCHIN, S. et WIGODTSCHIKOFF: Journal experimentaljnon Biologgi i Medizini 1926, No 4 (russe).- Cbl. f. Bakter. I. Refer. 1927, 85: 157; Zur Methodik der Impfung per os.

19. KOSMODEMIANSKY, W.N.: De la vaccination per os contre la paratyphoïde B. C. r. Soc. Biol. 99: 1916, (1928).- Cbl. f. Bakt. I Refer. 94: 353, (1929).

20. ZIBOLI, C.: Agglutinine e batteriolisine nella vaccinazione per via orale contro tifoeparatifi (Policlinico Sez med 1928, 12 647-653.- Cbl. f. Bakteriol. I. Refer. 1929, 94: 348.

21. HOFFSTADT, R.E., THOMPSON, R.L., MARTIN, K.: Immunological studies of typhoid vaccination by mouth. Amer. J. Hyg. 9: 1-46 (1929).- Cbl. f. Bacteriol. I. Refer. 1929, 95: 257.

22. PIJPER, A. et DAN, H.: Typhoid agglutination after oral immunisation Brit. J. exper. Path. 11: 112-117 (1930).- Cbl. f. Bacter. I. Refer. 99: 254 (1930).

23. OTTOLENGHI, D. et BROTZEN, G.: Untersuchungen über die orale Typhus und Paratyphus Impfung. Ztschr. f. Immunitätsforschung 1930, 65: 195-220.

24. TUFT, L., YAGLE, E.M. et ROGERS, ST.(Philadelphia): Comparative study of the antibody response after various methods of administration of mixed typhoid vaccin, with particular reference to the intradermal and oral methods. J. inf. Dis. 50: 98-110, (1930).- Cbl. f. Bacteriol. 1933, 109: 107.

25. DOMINGO PEDRO: Uber Typhus immunisierung durch perorale Verabreichung. (Labor. Municip. Barcelona). Rev. med. Barcelona, 17: 327-328, 1932.- Cbl. f. Hygiene, 1933, 28: 364.

26. KOROBKOVA, E., SERISORINA, S et BAJUROVA, A.: Die perorale Vaccination gegen Abdominaltyphus, (Mikrobiol. u. Epidemiol. Inst. Saratov) Vestn. Mikrobiol. 9: 173-179, (1932). Cbl. f. Hygiene 1933, 29; 526.

27. GLYCHOW, K., KOTSCHNEWA, N. et ALEXANDRINI, A.: Experimentelle Nachprüfung der peroralen Immunisierung gegen typhus an nach E. London angiostomierten Hunden. (Arch. Biol. Nank. 33: 5-6, (1933).- Cbl. f. Bakteriol. I. Refer. 1934, 115: 10.

28. VICAREZZA, R.F., DALKE, MARTINEZ, L.M. und VICAREZZA, A.J.: Agglutinationskraft des Serums bei Personen, die per os gegen Typhus und Paratyphus geimpft wurden. (S.A. aus Prensa Med. Argentina 8°15 S., 1934.- Cbl. f. Bakteriol. I. Refer. 1935 118: 161.

29. DOWNS, C.M.; GLENN, C. BOND: Occurence of O and H Agglutinins following Subcutaneous and oral Administration of Typhoid Vaccine. Amer. J. of Public Health, sept. 1937.

30. MPPR, H.D. and LUCILLE BROWN WALLACE: Investigation of protective antibodies produced by administration of typhoid vaccine. (Univ. of Oklahoma School of Med., Oklahoma), L. Labor. a clin. Med. 26: 1883-86, (1941).

31. GUARNACCI, M.: (Hyg. prophyl. Lab. del Carnaro, Fiume) Vaccinazione antitifico-paratifica per via orale e agglutine. (Giorno Batter. 23: 352-369, (1939).

32. CRIMM, P.D., SHORT, D.M.: A Study of oral typhoid vaccination as measured by blood serum agglutinins. Am. J. of the Med. Sciences 1938, 196: 826-833.

33. DENNIS, E.W. et BERBERIAN, D.A.: Am. J. Hyg. 20: 419, 1934.

34. SAGESSE, E. (Hyg. Inst. Neapel) Sul valore comparativo della vaccinatione antitifica per via orale, sottocutanea e mista orale-sottocutanea (Giorn. Batter. 24: 80-84, 1940.- Cbl. f. Bacter. I Refferate: 1941, 139: 109.

35. CITERNI, M.: (Hyg. prov. Labor d'ell'Aquita) Ricerca delle agglutinine anti-H ed anti-O nel sero del sangue degli individue sottoposti alla vaccinazione antitifica-paratifica per via orale. (Giorn. Batter. 26: 409-414, 1941.- Cvl. f. Bacteriol. I Referate 1942, 141: 57.

36. MOOR et BORN WALLACE: voir 31.

37. BESREDKA, M.A.: Local Immunisation, Baltimore, Williams & Williams Company, 1927.

38. VAILLANT, L.: Notes sur l'emploi du vaccin bilié de Besredka par la voie buccale dans quelques foyers épidémiques de fièvre typhoïde. Ann. de l'Institut Pasteur, 1922, 36: 149-156.

39. GAUTIER, A.: Essais de vaccination par la voie orale contre la fièvre typhoïde. Bull. Acad. de Méd. 1924, 15 avril, 91:486.

40. KABELIK, J.: Das Erlöschen der Typhusendemie in Kwasitz (Mähren) nach oraler Vaccinierung der Bevölkerung (Cas. pro zdrav. 1924, p. 158.- Cbl. f. Bacter. 1925, 79: 201.

41. CANTACUZENE, J. et PANAITESEN, V.: Essai de vaccination anti-typho-paratyphique par la voie sous-cutanée et la voie buccale. (Expérience de Morini). Comptes-rendus Soc. de Biologie, Paris, 1925, 92: 1138.

42. ALISSOF, P. et MOROZKINE, N.: De la vaccinothérapie de la fièvre typhoïde par voie buccale. Comptes-rendus Soc. Biol. Paris, 1927, 97: 1217.

43. GUERNER, N.: Essai comparatif de vaccination par la voie sous-cutanée et par la voie orale au moyen du vaccin bilié. Comptes-rendus Soc. Biol. Paris, 1927, 96: 330.

44. GARBAT, A.L.: The oral method of prophylactic typhoid immunisation Med. journ. a. record. Bd. 128: no 2, 557-60 et no 3, 112-114, 1928.- Cbl. f. Hygiène.

45. CLUVER, E.: Oral immunisation against typhoid in South Africa. The Lancet, 1929, I, 1302.

46. KANDIBA, SOLOVIEFF, TRIODINE: Nouveaux essais de vaccination contre la fièvre typhoïde par la voie buccale. Comptes-rendus Soc. Biol. Paris, 1929, 100: 621.

47. DESTOUCHES, L.F.: Deux expériences de vaccination en masse et "per os" contre la typhoïde. Presse Médicale, 11 sept. 1929, No 73: 1193-4.

48. DLUGAE, L.: Versuche einer Immunisierung per os gegen Typhus. Z. Mikrobiol. 7: 279-284, 1930.- Cbl. f. Hygiene: 1931, 23: 850.

49. KUMAJAI, K.: De la vaccination antityphique par la voie buccale, au moyen de vaccin bilié, d'après le procédé de Besredka. Comptes-rendus Soc. Biol., Paris, 1931, 108: 373.

50. INONYE, Z.: Essai de vaccination antityphique per os par le procédé de Besredka. Comptes-rendus Soc. Biol. Paris, 1932, 110: 438.

51. TOYODA, T. et FUTAKI, Y.: De la vaccination contre la dysenterie et la fièvre typhoïde par le procédé de Besredka. Comptes-rendus Soc. Biol. Paris, 1932, 110: 176.

52. MARIANI, M.: Vaccinazione antitifica per via orale nel commune di Suzzara. (Nota Statistica) (Uff. d'Ig. d. Citta, Suzzara). Arch. Ital. Sci. med. colon. 14: 51-55, 1933.

53. ABBE : Sur le résultat de la vaccination antityphique per os. (Office internat. d'Hygiène publique 26: 1741-42 (1934).- Cbl. f. Bacteriol. 1935, 117: 226.

54. TRON GIORGIO: Sul valore della vaccinazione antitifico-paratifica per via orale. Riforma med. 1936, 1743-1744.- Cbl. f. hyg. 1937 38: 697.

55. CALISTI, E.: Petite épidémie de fièvre typhoïde survenue dans un institut d'enfants précédemment vaccinés par la voie buccale. Rev. d'Hyg. 58: 181-192.- Cbl. f. Hyg. 1936, 36: 611.

56. NAKAIDSE, G.: Ergebnisse der Peroralimpfung gegen den Unterleibstyphus für vier Jahre. Z. Mikrobiol. 19: 75-78, 1937.

57. H. RAETTIG: Typhusimmunität und Schutzimpfung. Jena, Gustav Fischer, 1952, p. 158-167.